

Kreftsignaler i huden

Joakim Goberg Jørgensen

Veileder Petter Gjersvik



Prosjektoppgave

Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

01.10.2009

Abstract

Background

Every year several lives are lost to cancer. Some cancer patients develop skin changes that are caused by an underlying internal malignancy. This paper will be discussing both unspecific skin symptoms and specific paraneoplastic dermatoses that may arise in conjunction with cancer.

Methods

The paper is based on scientific papers found through non-systematic searches on PubMed and authoritative dermatological encyclopedias and textbooks.

Results

Unspecific skin symptoms, such as flushing, asteatosis and pruritus, may in some cases be caused by an underlying internal malignancy. After excluding the dermatoses and non-malignant systemic diseases that may cause these symptoms, one should consider the possibility of an underlying cancer. A thorough medical history and general examination should be performed in these cases. Because these symptoms are so common, it may prove challenging deciding which patients should receive further cancer screening.

Paraneoplastic dermatoses are rare skin disorders caused by internal malignancies. The dermatoses may occur before, during or after the cancer diagnosis has been made. A few of the dermatoses are associated with specific types of cancer. The dermatosis and the cancer tend to run a parallel course. A rapid course, sudden appearance later in life, atypical clinical presentation, and a particular and characteristic morphology all suggest an underlying internal malignancy. Several hypotheses regarding the

pathogenesis of these paraneoplastic dermatoses have been suggested, but few conclusions have been reached.

Conclusions

Unspecific skin symptoms such as itch, dry skin and night sweats may be associated with internal malignancies. Specific paraneoplastic dermatoses are rare, but knowledge of these disorders may provide an opportunity for earlier diagnosis and treatment.

Innhold

	Side
Abstract.....	2
Innhold.....	4
Introduksjon.....	5
Uspesifikke kreftsignaler i huden	6
Paraneoplastiske dermatoser.....	9
Eksempler på paraneoplastiske dermatoser.....	11
Diskusjon	30
Konklusjon.....	31
Sammendrag.....	32
Referanser.....	34

Introduksjon

Kreftsykdommer krever årlig mange liv. For å oppnå optimal behandling bør en kreftdiagnose stilles så tidlig som mulig, og her kan kunnskap om hudsykdommer være svært nyttig. Noen ganger kan kreftpasienter før, under og etter kreftdiagnosen utvikle uspesifikke plager, for eksempel flushing, asteatose, pruritus og nattesvette, som kan være assosiert med en intern kreft. Andre ganger kan kreftpasienter utvikle utslett som har en indirekte forbindelse med den interne maligniteten. Disse tilstandene kalles paraneoplastiske dermatoser. Noen av disse tilstandene har et karakteristisk utseende og er ofte knyttet til spesifikke krefttyper. Det er nyttig å ha kjennskap til disse tilstandene, fordi de kan hjelpe klinikeren til å stille diagnosen tidligere. I denne oppgaven presenteres et utvalg av både uspesifikke hudplager som kan sees både med og uten en underliggende intern malignitet, og dermatoser med karakteristisk utseende.

Oppgavens formål

Jeg vil ta for meg hudforandringer som kan oppstå når en pasient får kreft, dvs. uspesifikk hudplager som kan være assosiert med intern kreft og paraneoplastiske dermatoser. Det vil bli gitt en kort presentasjon av flushing, asteatose, pruritus, nattesvette og erythrodermi, som alle kan sees med og uten underliggende intern malignitet. Paraneoplastiske dermatoser som begrep vil bli diskutert, og hypoteser rundt mekanismer vil bli tatt opp. Oppgaven vil fokusere på å gi en oversikt over de mest karakteristiske dermatosene. Det vil bli lagt vekt på gjenkjennelse, diagnostisering og patologiske funn. Oppgaven vil ta for seg ni dermatoser som har en sterk korrelasjon til intern malignitet, og som har et spesifikt nok utseende slik at det kan gjenkjennes ved en dermatologisk undersøkelse av en allmennlege. Artikkelen vil ikke omfatte hudsymptomer ved ikke-maligne indremedisinske sykdommer, kutane metastaser eller genodermatoser som har potensial for cancerutvikling.

Metode

Artikkelen er basert på publikasjoner identifisert via søk i PubMed. Det ble gjort et usystematisk søk i Medline med følgende søkeord: "paraneoplastic dermatosis", "skin disease", "neoplasms AND complications, cutaneous, diagnosis AND differential og humans". Deretter ble det gjort et utvalg av oversiktsartikler basert på skjønn og i samarbeid med veileder. Autoritative oppslagsverk som "Dermatology" av Braun-Falco et al (1) og "Textbook of dermatology" av Champion et al (2) ble også benyttet.

Uspesifikke kreftsignaler i huden

Det finnes uspesifikke hudplager som kan sees både med og uten en underliggende intern malignitet. Dette er relativt vanlige symptomer som en sjelden gang kan skyldes, og forekomme samtidig med, en underliggende kreftsykdom. Jeg vil her omtale fire symptomer fra huden som kan være assosiert med intern malignitet: flushing, asteatose, pruritus og nattesvette. Erythrodermi vil også bli omtalt.

Flushing er raskt debuterende, diffust erytem som er oftest lokalisert i ansikt og på trunkus og overekstremitetene. Flushing skyldes vasodilatasjon. Tilstanden kan være emosjonelt betinget eller skyldes overgangsalderen. Noen pasienter kan være plaget av flushing ved inntak av alkohol. Medikamentutløst flushing har også blitt rapportert (bl.a. nifedipine). Flushing er et karakteristisk trekk ved blant annet rosacea, mekanismen er ukjent (3). Det er svært sjeldent at flushing skyldes en underliggende intern malignitet. Men dersom flushingen har en rask debut og pasienter har tilleggssymptomer som diaré og magesmerter, bør man tenke på carcinoid tumor i gastrointestinaltractus (1-3). Hos pasientene med flushing bør man gjøre en grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Man bør spørre om alkoholvaner, faste medisiner samt andre sykdommer. Hos kvinnelige pasienter bør man også spørre om andre menopausale plager.

Asteatose er en relativt vanlig og benign tilstand hos eldre pasienter. Ved tørr hud finner man vanligvis deskvamering. I mer alvorlige tilfeller, som asteatotisk eksem, kan man se erytematøs og kløende hud med fissurer (3). Disse forandringene finner man oftest på underekstremitetene. Den tørre huden forverres ved lav luftfuktighet og ved hyppig kroppsvask. Fuktighetskrem og lokale kortikosteroider pleier å hjelpe. Det er svært viktig å skille asteatose fra ervervet ichtyose, som ofte er assosiert med en underliggende malignitet. Ervervet ichtyose forekommer, som på samme måte som ved asteatose, hos eldre pasienter og arter seg som diffus, brunhvit deskvamering særlig på trunkus og på ekstensorsidene av ekstremitetene. Hos pasienter med kreftassosiert ichtyose finner man Hodgkins lymfom i 70-80 % av tilfellene, men også andre lymfoproliferative tilstander kan forårsake ervervet ichtyose (4). Man kjenner ikke årsaken til ervervet ichtyose (5).

Pruritus er et svært vanlig dermatologisk symptom og sees både ved spesifikke dermatoser og ved en rekke ikke-maligne systemsykdommer. Kløe er et vanlig symptom ved dermatoser som eksem, blant annet atopisk eksem og kontakteksem, og urtikaria. Ved skabb og andre hudinfestasjoner kan kløen være svært uttalt og plagsom. Hos pasienter med generalisert pruritus bør man gjøre en grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Det er viktig å utelukke blant annet leversykdommer (kolestase), jernmangel, polycytomia vera, hyper- og hypotyreose og nyresykdommer som uremi (3). Kløe hos eldre pasienter kan være svært uttalt og plagsomt. Ofte finner man ikke noen årsak til kløen, disse får betegnelsen senil eller idiopatisk pruritus (3).

Alle de nevnte dermatosene og ikke-maligne systemsykdommene bør vurderes sammen med underliggende malignitet som årsak til kløe, særlig hos eldre. Ofte ser man pruritus ved hematogene krefttyper og lymfomer, særlig ved Hodgkins lymfom, som kan gi generalisert pruritus som kan være meget besværlig for pasienten. Man kjenner ikke årsaken, men immunologiske faktorer er sannsynlig. Kløen kan være meget vanskelig å behandle hos disse pasientene, fordi de ofte har en underliggende kreft som ikke lar seg kurere. Antihistaminer, opioidantagonister og fuktighetskrem kan virke noe symptomlindrende (2, 6, 7).

Hyperhidrose (økt svetting) skyldes overaktivitet i ekkrine kjertler og er oftest emosjonelt betinget (3). I sjeldne tilfeller kan hyperhidrose, spesielt nattesvette, være forbundet med kreftsykdommer som for eksempel lymfomer (2).

Erythrodermi betegner et erytem som omfatter hele (eller nesten hele) kroppsoverflaten. Erythrodermi kan sees på som en sekundær, generalisert spredning av et mer lokalisert utslett. Erythrodermi er ikke sjeldent, og kan medføre komplikasjoner som hjertesvikt, hypotermi og infeksjoner. Erythrodermi rammer menn dobbelt så ofte som kvinner, og pasienten er oftest middelaldrene eller eldre. Tilstanden kan ha et raskt forløp, særlig hvis den er assosiert med leukemi eller eksem. Erythrodermi starter som flekkvis erytem som spres til hele, eller nesten hele, hudoverflaten i løpet av 12-24 timer. Pasienten har ofte redusert allmenntilstand, feber og frysninger. Etter 2-6 dager senere starter eksfolieringen, og huden blir varm, rød, tørr og ødematøs. Eksfolieringen kan være omfattende og vedvarende. Tap av hår på hodet og på kroppen kan forekomme dersom erythrodermien har vart over et par uker. Neglforandringer forekommer også. Erythrodermi skyldes oftest eksem, psoriasis, legemiddelreaksjoner eller lymfomer. Atopisk eksem kan forårsake erythrodermi i alle aldersgrupper, men erythrodermi forårsaket av eksem forekommer oftest hos eldre pasienter. Ved psoriasisassosiert erythrodermi pleier dermatosen å debutere med psoriasiforme lesjoner som konfluerer når den eksfolierende fasen starter. Legemiddelutløst erythrodermi er hyppigst forårsaket av karbamazepin, fenytoin, allupurinol eller sulfonamider. Erythrodermi kan også være assosiert med lymfomer, spesielt kutane T-celle lymfomer, og annen intern cancer. Ved lymfomassosiert erythrodermi kan man ofte i tillegg finne uttalt pruritus og forstørrede lymfeknuter (2, 3).

Både flushing/hetetokter, senil pruritus og asteatose er ikke uvanlig i den eldre befolkningen, og med økende alder øker også hyppigheten av kreft. Det kan derfor være svært vanskelig å skille ut hvilken pasient som trenger ytterligere kreftscreening. Ved klinisk mistanke bør man legge vekt på en grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Man bør utelukke de dermatosene og ikke-maligne

systemsykdommene som vanligst kan gi disse symptomene. Spesielt bør man spørre om vekttap, slapphet og avføringsendringer. Sykdomshistorien og -utviklingen vil ofte gi god diagnostisk informasjon.

Paraneoplastiske dermatoser

Intern malignitet kan være ledsaget av paraneoplastiske dermatoser. Disse kan inndeles i grupper. I litteraturen finnes tallrike inndelinger, blant annet basert på om sammenhengen med maligniteten er direkte eller indirekte (8, 9). Direkte involvering vil si tilstedeværelse av tumorceller i huden. Dette kan forekomme ved tumormetastaser eller tumorutbredelse, f.eks. Pagets sykdom. Denne oppgaven vil konsentrere seg om den indirekte involveringen av huden ved viscerale tumorer, og mer spesifikt de paraneoplastiske dermatosene. I tillegg finnes det grupper med genetiske syndromer som er hyppig assosiert med hudmanifestasjoner, for eksempel Gardeners syndrom, Peutz-Jeghers syndrom og Cowdens syndrom. Disse syndromene omtales ikke.

Paraneoplastiske dermatoser kan forekomme før, under og etter kreftdiagnosen. Disse paraneoplastiske tegnene kan være nyttige i tidlig fase av diagnostikken og behandling av kreft. Det er varierende grad av assosiasjon mellom dermatosene og spesifikke interne maligniteter (10). Noen av disse dermatosene har en spesifikk og karakteristisk morfologi, mens andre kan likne på, og forveksles med, benigne tilstander.

Definisjon

En paraneoplastisk dermatose kan defineres som en hudsykdom som oppstår i forbindelse med en malignitet i kroppen, men som i seg selv ikke er cancerøs (5). På 1970-tallet foreslo Curth kriterier som måtte være tilstede dersom hudsykdommen

skulle kunne kalles en paraneoplastisk dermatose (5, 9, 11). De er gjengitt litt varierende i litteraturen, men hovedpoengene er som følger:

1. Utslettet opptrer i forbindelse med canceren, enten før, under eller etter at diagnosen er stilt.
2. Begge tilstandene(dvs. tumoren og den paraneoplastiske dermatosen) bør ha et mest mulig parallelt forløp. Vellykket behandling av tumoren fører til regresjon av hudsykdommen, og ved residiv av tumoren kommer også hudutslettet tilbake.
3. Det foreligger en uniform relasjon mellom hudutslettet og maligniteten. En spesifikk tumorcelletype eller utbredelsessted kan være assosiert med en spesifikk kutan dermatose.
4. Dermatosen er uvanlig i den generelle populasjonen.
5. Det foreligger en statistisk signifikant sammenheng mellom maligniteten og den spesifikke kutane lidelsen.

Ikke alle punktene må være tilstede for å kunne kalle tilstanden en paraneoplastisk dermatose, men de to første kriteriene bør være tilstede (12).

Sykdomsmekanismer

Årsaksmekanismene til de paraneoplastiske dermatosene er ikke klarlagt og de foreslåtte mekanismene er basert på spekulasjoner (7). Flere hypoteser har blitt foreslått.

McLean skriver at de fleste paraneoplastiske dermatosene mest sannsynlig skyldes en sekundær reaksjon på en substans, eller substanser, som tumoren produserer og som enten direkte, eller indirekte, fører til dermatosen (12). Disse substansene kan være biologisk aktive hormoner, vekstfaktorer eller andre, hittil ukjente, faktorer (8).

En annen foreslått mekanisme, som antagelig er sjelden, er at tumoren bruker opp spesifikke substanser i kroppen. Eksempler på dette er pellagra-liknende dermatoser som kan forekomme ved carcinoid tumor, og nekrolytisk migratorisk erytem der utslettet kan reverseres ved aminosyreinfusjoner (12).

En tredje mulighet er en tumorindusert immunrespons (8, 12). Man ser for seg at tumoren produserer antigener som stimulerer produksjon av autoantistoffer som er rettet mot tumorantigenene. Disse autoantistoffene kan siden kryssreagere med epiteliale antigener og forårsake et utslett (8). En annen mulig mekanisme er dysregulering av cytokinproduksjon forårsaket av tumorcellene med påfølgende autoimmunitet. Dette kan føre til økt differensiering av B-celler og immunoglobulinproduksjon in vitro (8).

Eksempler på paraneoplastiske dermatoser

I litteraturen finnes det som nevnt en rekke inndelinger av de paraneoplastiske dermatosene. Chung et al har en praktisk klinisk-patologisk inndeling (4).

- Papuloskvamøse forstyrrelser.
- Interfasedermatitt.
- Reaktive erytemer.
- Nøytrofile dermatoser.
- Andre dermatoser.

Jeg vil i denne oppgaven ta nærmere for meg ni paraneoplastiske dermatoser, som fordeler seg slik på de fem gruppene:

- Acanthosis nigricans
- Acanthosis palmaris (Tripe palms)
- Leser-Trélat's tegn
- Acrokeratosis paraneoplastica

som alle hører til under gruppen papuloskvamøse paraneoplastiske dermatoser.

- Dermatomyositt
- Erythema gyratum repens

- Nekrolytisk migratorisk erytem
- Sweets syndrom
- Hypertrichosis lanuginosa acquisita

som tilhører hver av de fire andre gruppene.

Disse dermatosene er valgt ut fordi de har en karakteristisk og spesifikk morfologi og en relativt klar sammenheng med intern malignitet

- *Acanthosis nigricans*

Acanthosis nigricans er kanskje den mest velkjente kutane markøren relatert til interne maligniteter (9). Dermatosen kan hovedsakelig inndeles i to hovedkategorier: benign og malign (2, 5, 10). Noen forfattere har foreslått åtte subtyper: benign, fedmeassosiert, syndromal, malign, akral, unilateral, medikamentindusert og blandingstyper (2, 5). Jeg vil her kun beskrive den maligne varianten.

Acanthosis nigricans er oftest lokalisert på fleksurale områder som aksiller, lyske, hals, nakke og knehaser. Den affiserte huden er hyperpigmentert, fløyelsaktig og verrukøs. Papillomatose, dermatofibroma pendulans ("skin tags") og pruritus kan også forekomme i de affiserte områdene (4, 9, 13, 14). Hender, føtter og slimhinner kan også affiseres. Dersom munnslimhinner også er affisert, øker trolig sannsynligheten for en underliggende malign tilstand (4).

Bilde 1: Acanthosis nigricans, hals. Hyperpigmenterte, verrukøse flekker.



Bilde 2: Acanthosis nigricans, aksille. Hyperpigmenterte områder med "skin tags".



De fleste av tilfellene med acanthosis nigricans er idiopatiske eller arvelige (80 %) og ofte relatert til benigne tilstander (4, 6, 7, 10). Dermatosen forekommer, som nevnt, ofte ved fedme og endokrine tilstander som insulinresistens og polycystisk ovariesyndrom (4, 9, 10, 11).

Assosiasjonen mellom acanthosis nigricans og malign sykdom ble for første gang rapportert i 1890 av Pollitzer og Janovsky, uavhengig av hverandre (4, 7). Mer enn 1000 kasus har blitt rapportert siden den gang (4, 5). Den vanligst assosierte kreftformen er adenokarsinom. 70-90% av disse er intraabdominale tumorer, og 50-60% av disse er lokalisert i ventrikkelen (4, 10). De kutane forandringene kan oppstå både før, under og etter diagnostisering av den underliggende maligniteten (4, 9, 10). Malign acanthosis nigricans forekommer bare hos voksne pasienter (80 % er over 40 år) og har raskere progresjon enn den benigne varianten (4).

Mekanismene bak acanthosis nigricans er ikke kjent, men flere hypoteser har blitt foreslått. En teori er at tumoren produserer eller forårsaker produksjonen av faktorer som kan aktivere insulinliknende vekstfaktorer eller deres reseptorer i huden. En annen teori er at transforming growth factor- α (TGF- α) virker på epidermale vekstfaktorreseptorer i huden (14).

Dersom man har en voksen pasienten som raskt utvikler acanthosis nigricans, og vedkommende ikke er sterkt overvektig eller har andre endokrinopatii, bør man gjøre en omfattende gastrointestinal undersøkelse for å utelukke underliggende malignitet (9).

- *Acanthosis palmaris (Tripe palms)*

Acanthosis palmaris er også kjent som tripe palms. "Tripe" betyr kalun på norsk. Kalun er kjertelmagen hos drøvtyggere og kan brukes i matlaging (15). Denne dermatosen kan likne på innsiden av kjertelmagen (4, 5, 16).

Håndflatene får et furet eller rynkete utseende. Man ser økte konturer av de normale hudlinjene, og huden kan få et fløyelsaktig preg. Noen ganger kan også fotsålene være involvert (2, 4-6, 9).

Histologisk sees hyperkeratose, akantose og papillomatose (4-6). Tilstanden forekommer ofte sammen med acanthosis nigricans, sjeldnere med Leser-Trélat's tegn (se senere). Dette har ledet noen forfattere til å foreslå at disse lidelsene er nært relatert, og at de må anses å ligge innenfor et spektrum (4, 9, 11).

Bilde 3: Tripe palms.



I omtrent 90 % av tilfellene er dermatosen relatert til en intern malignitet (4, 5, 11, 16), oftest plateepitelkarsinom i lungen. Dersom acanthosis palmaris forekommer samtidig med acanthosis nigricans, øker sannsynligheten for en underliggende ventrikkelcancer (4, 6, 9, 11, 16). Tilstanden er svært sjelden (5) og debuterer i 60 % av tilfellene før diagnostisering av canceren (4). Årsaken er ukjent. Enkelte forfattere har foreslått at sirkulerende epidermale vekstfaktorer, som transforming growth factor- α (TGF- α) kan spille en rolle i patogenesen (7, 9).

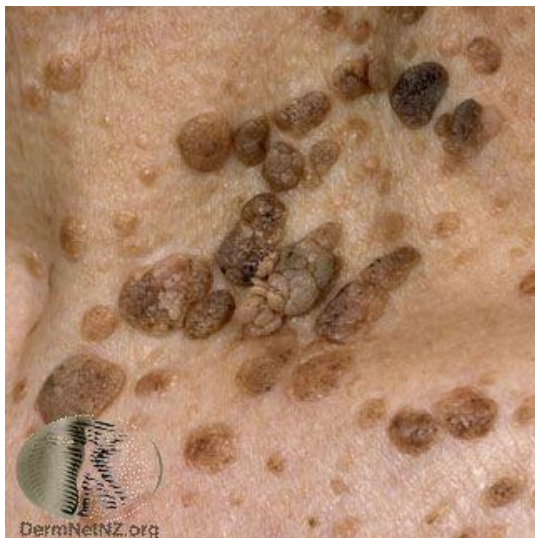
På grunn av den sterke sammenhengen med cancer bør alle pasienter med acanthosis palmaris få en komplett diagnostisk gjennomgang for å utelukke en asymptomatisk neoplasi, da spesielt lunge- og ventrikkeltumor (9, 16).

- ***Leser-Trélat's tegn***

Leser-Trélat's tegn ble for første gang beskrevet i 1890 av den tyske kirurgen Edmond Leser og den franske kirurgen Ulysse Trélat, uavhengig av hverandre (4, 5, 11).

Ved Leser-Trélat's tegn sees akutt utbrudd av seboreiske keratoser, med raskt økende antall og størrelse på lesjonene (4-6, 11, 16). Keratosene er lysebrune til svarte i fargen og runde eller ovale i formen. De har et vorteaktig og nodulært utseende, og kan se ut som de har blitt klistret på huden ("stuck on appearance"). De forekommer hyppigst på trunkus og ekstremitetene, ofte i en "juletreform" på ryggen (5).

Bilde 4: Multiple seboreiske keratoser



Det har vært en del uenighet om dette tegnet kan regnes som en "ekte" paraneoplastisk dermatose fordi forekomsten av både seboreiske keratoser og cancer øker med økende alder. Derfor er det vanskelig å fastslå om tilstanden skyldes en underliggende cancer eller om assosiasjonen er tilfeldig (4, 6, 7, 9, 11, 16).

Man kjenner ikke til årsaken til fremkomsten av seboreiske keratoser ved intern malignitet, men epidermale vekstfaktorer (EGF) og transforming growth factor- α (TGF- α) har blitt foreslått å være av betydning (4-7, 9).

Leser-Trélat's tegn er sjelden og kan sees samtidig med acanthosis nigricans og pruritus (11, 16). Som nevnt tidligere har enkelte forfattere foreslått at acanthosis nigricans, acanthosis palmaris og Leser-Trélat's tegn kan være beslektede tilstander som kan overlappe og gå over i hverandre (4, 5, 16).

Ved videre utredning av Leser-Trélat's tegn er det rapportert om gastrointestinalt adenokarsinom i en tredel av tilfellene og lymfoproliferative lidelser i en femdel (4, 5, 9, 11, 16). Prognosen er dårlig, fordi canceren ofte er langtkommen ved dermatosens utbrudd. Gjennomsnittlig levealder for pasienter med Leser-Trélat's tegn er omtrent 1-2 år (5).

Forekomsten av seboreiske keratoser er svært vanlig hos den eldre befolkningen, derfor bør man være årvåken dersom en ung pasient får et plutselig utbrudd av multiple seboreiske keratoser, som raskt øker i antall og størrelse. Slike pasienter bør ytterligere utredes med grundig anamnese og undersøkelser basert på klinisk skjønn (9).

- *Acrokeratosis paraneoplastica*

Acrokeratosis paraneoplastica er også kjent som Bazex' syndrom (2, 9), men det finnes en genetisk sykdom med samme navn, Bazex' syndrom, hvor man blant annet ser økt forekomst av basalcellekarsinomer (16). Dermatosen vil her bli omtalt som acrokeratosis paraneoplastica for å unngå forveksling.

Denne dermatosen har en gradvis debut. Man ser erytematøse til fiolette, deskvamierende, psoriasiforme lesjoner på akrale steder på kroppen som nese, fingre, ytre øre, tær og knær. Etter hvert forekommer diffus deskvamering og fortykning av håndflater og fotsåler. Utslett kan spres til trunkus, ekstremiteter og hodebunn.

Lesjonene er symmetrisk fordelt på kroppen. Ofte ser man negldystrofi, med smertefull paronyki (4, 9, 11, 16).

Bilde 5: Acrokeratosis paraneoplastica. Keratoderma i håndflater.



Bilde 6: Acrokeratosis paraneoplastica. Høyre øre. Erytem, hyperkeratose og deskvamering.



Bilde 7: Acrokeratosis paraneoplastica. Negldystrofi.



Per 2006 var det beskrevet 140 kasus i litteraturen, men forekomsten kan være underestimert fordi hudforandringene kan likne på eksematøse eller papuloskvamøse sykdommer (5). Nesten alle pasienter med acrokeratosis paraneoplastica har en underliggende malignitet (4, 7). Oftest finner man plateepitelkarsinom i øvre luftveier, deretter i gastrointestinaltraktus (4, 11). Det er langt flere menn enn kvinner som rammes (4, 11). 60 % av pasienten får sin cancerdiagnose først etter at man har erkjent dermatosen (4, 11, 16). På diagnosetidspunktet er ofte cervikale lymfeknuter involvert (9).

Dermatosen og canceren følger et nokså parallelt forløp (2, 5). Hudlesjonene er vanskelige å behandle, men lokale kortikosteroider eller tjærepreparater kan forsøkes (9, 10). Ved reseksjon av tumor forsvinner hudforandringene, mens neglforandringene har en tendens til å vedvare (10, 11, 16).

Epidermale vekstfaktorer (EGF) og transforming growth factor- α (TGF- α) har blitt foreslått å ligge bak disse hudforandringene, men noen sikker sammenheng er ikke

påvist (6, 16). Sirkulerende antistoffer rettet mot tumorantigener og dysregulert frigjøring av cytokiner har også blitt foreslått som mekanismer (9, 11, 14, 16).

- *Dermatomyositt*

Dermatomyositt er en inflammatorisk proksimal myopati med karakteristiske hudforandringer (4, 9). Sykdommen klassifiseres som en autoimmun sykdom og kan deles inn i to grupper: idiopatisk (benign) og paraneoplastisk (malign) (4).

Dermatomyositt kan ramme alle raser, kjønn og aldre, men det ser ut til at den idiopatiske varianten rammer kvinner dobbelt så ofte som menn. Den paraneoplastiske varianten rammer eldre: median alder er 50-60 år (4).

De mest spesifikke hudforandringene ved dermatomyositt er periorbitalt blåfiolett, ødematøst utslett, kalt heliotropt erytem (etter den blåfiolette blomsten *Heliotropium arborescens*), og flate rødfiolette papler over knokene, kalt Gottron-papler (6, 7, 10, 11, 16).

Bilde 8: Dermatomyositt. Periorbitalt heliotropt utslett.



Bilde 9: Dermatomyositt. Gottron-papler på håndknokene.



Andre hudforandringer som kan sees er rødt til blåfiolett utslett på soleksponerte steder av kroppen, periungeale telangiektasier og deskvamering i hodebunn med uttynning av håret (4, 9, 11, 16).

Proksimal muskelsvakhet er et karakteristisk trekk ved dermatomyositt. Pasienten merker ofte at dagligdagse gjøremål som å gå i trapper, løfte ting over hodet og å reise seg fra stoler, er vanskelig (9, 16).

Forekomsten av paraneoplastisk dermatomyositt er svært variabelt angitt i litteraturen, men man antar at 25-30% av dem som rammes av dermatomyositt har en underliggende malignitet (4, 6, 9, 11). Sykdommen er ikke spesifikt knyttet til noen cancertyper, men hos kvinner finner man oftest ovarie- og brystcancer, og hos menn lunge- og prostatacancer (6, 9, 10, 11, 16). De fleste får hudforandringer før eller samtidig med cancerdiagnosen, men de kan også forekomme etter diagnosen (4, 9). Dermatosen og canceren har et parallelt forløp – ved reseksjon av tumoren kan også hudforandringene gå tilbake (4, 9, 16).

Dermatomyosittdiagnosen stilles ut ifra anamnese, klinisk undersøkelse og supplerende undersøkelser som serum-CK og biopsi av affisert hud og tverrstripet muskulatur (10). En positiv hudbiopsi vil vise vakuolær interfasedermatitt med flekkvise, perivaskulære lymfocytinfiltrater og variable mucinavleiringer (4, 6).

Allerede ved diagnosetidspunktet bør man mistenke en underliggende malignitet (11), særlig hvis tilstanden har et akutt forløp, og når det er vanskelig å oppnå symptomlindring. Deretter bør man gjøre en alderstilpasset cancerscreening, inkludert PAP-smear, PSA-test, fekal okkult blod og mammografi. CT-thorax, abdomen og bekken bør vurderes ut ifra undersøkelse, anamnese og prøvesvar. Disse pasientene bør følges opp i flere år, siden canceren kan oppdages i etterkant av den tidligere oppståtte dermatosen (6, 7).

- *Erythema gyratum repens*

Erythema gyratum repens er kanskje den mest kjente paraneoplastiske dermatosen, særlig på grunn av sitt karakteristiske utseende. Ordet repens er latin og betyr å kripe eller krabbe.

Man ser typiske multiple, raskt progredierende erytematøse ringer som flytter på seg. Lesjonene kan være konsentrisk anordnet og ha et ”årringmønster” (2, 10, 16). Ringformasjonene har en maksimal ”veksthastighet” på 1 cm per dag (6). Ringene er sjeldent komplette og har gjerne en uregelmessig form. Noen ganger ser man en sentral oppklaring. I periferien av lesjonene kan det oppstå deskvamering (10). Pruritus kan også forekomme (4, 6, 16). Utslettene er hovedsakelig lokalisert på trunkus og proksimale deler av ekstremitetene (4).

Bilde 10: Erythema gyratum repens. Erytematøse ringformasjoner med sentral oppklaring.



Bilde 11: Erythema gyratum repens. Hos pasient med ventrikkelskarsinom.



De fleste pasienter som utvikler erythema gyratum repens har en underliggende malignitet, noen forfattere angir hele 80 % (14). Sykdommen er ikke knyttet til en bestemt cancertype, men oftest finner man lungekarsinom, deretter øsofagus-cancer (2, 11, 17). Menn rammes dobbelt så ofte som kvinner, og de fleste pasientene er i 60-årene (17). Utslettet kan komme før, under og etter cancerdiagnosen, men hos de fleste (80 %) debuterer sykdommene før kreftdiagnosen er stilt (14).

Årsak til erythema gyratum repens er ikke kjent. Ved hudbiopsi finner man uspesifikke inflammasjonstegn. Noen forfattere nevner at man har funnet avleiringer av immunoglobulin G (IgG) og C3-protein i basalmembranen til den affiserte huden. Man har ikke funnet dette hos alle pasientene, men man tenker seg at dermatosen kan skyldes en immunologisk aktivert respons (10, 16, 17).

Canceren og dermatosen følger et tett forløp. Ved reseksjon av tumor forvinner også utslettet. Ellers kan hudforandringene være vanskelig å behandle. Steroider kan bedre symptomene, men den beste behandling er å fjerne den underliggende tumoren (16, 17).

- ***Nekrolytisk migratorisk erytem***

Nekrolytisk migratorisk erytem er en spesiell paraneoplastisk dermatose fordi den er så klart knyttet opp mot en spesifikk malignitet, nemlig glukagonom (14). Dette er en neoplasi som utgår fra de glukagonproduserende α -cellene i pankreas. Kreftsvulsten gir blant annet forhøyede serumverdier av glukagon (2, 6, 9). Tilstanden er meget sjelden, men når den er til stede skyldes det så å si alltid et glukagonom (4).

Utslettet kan forkomme over hele kroppen, men er hyppigst lokalisert genitalt, perianalt, på underekstremitetene og trunkus (2, 9, 16). Nekrolytisk migratorisk erytem presenterer seg som annulære eller arkiforme erytematøse makler og papler (4, 11). Disse ringformede områdene har uregelmessige kanter, og inni erytemet oppstår det skjøre vesikler som sprekker og danner kruster (4, 9). De affiserte hudområdene

kan siden bli tørre og fissurert. Hyperpigmentering av de affiserte områdene kan forekomme etterpå (4). Det er også karakteristisk at lesjonene migrerer og flukturer i form og utbredelse (6).

Bilde 12: Nekrolytisk migratorisk erytem. Perianale makler og papler med kruster.



Bilde 13: Nekrolytisk migratorisk erytem med krustedannelse på underekstremitetene.



Utslettet kan gi uttalt kløe og være meget smertefullt. I tillegg kan man finne atrofisk glossitt, cheilitt, anemi, diabetes og vekttap (4, 6, 9).

Man kjenner ikke årsaken til nekrolytisk migratorisk erytem. Lave nivåer av sink, essensielle fettsyrer og aminosyrer har blitt foreslått som medvirkende faktorer, fordi dette er funn man har gjort hos pasienter med hyperglukagonemi (6, 9). Dermatosen kan likne på den arvelige tilstanden acrodermatitis enteropathica, der man finner lave sink-nivåer, men hos pasienter med nekrolytisk migratorisk erytem finnes ofte normale sink-nivåer (11, 16). Hos noen pasienter kan hudforandringene gå tilbake ved intravenøs tilførsel av aminosyrer (11, 16).

Ved mistanke om nekrolytisk migratorisk erytem bør man ta en generell blodstatus, glukosebelastning og måle nivåene av serum-glukagon, aminosyrer og serum-insulin. Tumoren kan være vanskelig å diagnostisere. Det bør utføres en arteriografi av arteria pancreatica eller eksplorativ laparotomi (10). Kirurgi med tumorreseksjon er den beste behandlingen, og kjemoterapi gir kun beskjeden effekt (9, 11, 16). Lesjonen går tilbake etter tumorreseksjon (4). Somatostatin kan bedre symptomene fordi den hemmer glukagonproduksjonen, men den hemmer ikke vekst av tumoren (9, 11).

- *Sweets syndrom*

Sweets syndrom er også kjent som akutt febril nøytrofil dermatose (9). Tilstanden har spesielt tre kjennetegn: pasienten blir akutt febril, får nøytrofil leukocytose i blodet og karakteristiske hudlesjoner (10). Lesjonene er lokalisert hovedsakelig til overekstremitene, halsen og ansiktet (4, 7). De er ofte symmetrisk distribuert. Man finner rødlilla, ømme og skarpt avgrensede plakk med ujevn, pseudovesikulert overflate. Enkeltlesjoner kan være fra 4 mm i diameter, og flere lesjoner kan flyte sammen til større områder på opp til 12 cm i diameter (4). Pasienten kan også være plaget av generell nedsatt allmenntilstand (6, 9).

Bilde 14: Sweets syndrom. Enkeltstående røde plakk med relativt klar avgrensning.



Bilde 15: Sweets syndrom. Konfluerende, erytemøse plakk i skulderregionen hos en 67-år gammel kvinne.



Syndromet finnes i tre utgaver: idiopatisk, medikamentutløst og paraneoplastisk (9). Omtrent 15-20% av pasientene har en underliggende cancer (4, 11). 85 % av disse er hematologiske maligniteter, de fleste akutt myelogen leukemi og deretter lymfomer (4). Noen svært få pasienter har solide tumorer, vanligvis urogenitale (11). Den idiopatiske varianten kommer gjerne etter en øvre luftveisinfeksjon, en slik sammenheng finner man ikke hos dem med cancer (4, 11). I tillegg finner man ofte anemi hos dem med underliggende malignitet, mens dette er sjeldent hos dem med idiopatisk Sweets syndrom (9). Den idiopatiske varianten rammer flere kvinner enn menn, men kjønnsfordelingen er lik for den maligne (4). Omtrent 60 % av pasientene får hudforandringene før eller samtidig med cancerdiagnosen (7).

Tilstanden kan likne på, og forveksles med, pyoderma gangrenosum og noen forfattere mener at tilstandene kan være nært relatert (4, 9, 10).

Ved biopsi av lesjonene finner man tette nøytrofile infiltrater i dermis uten vaskulittegn (9, 10). Man kjenner ikke årsaken til Sweets syndrom, men interleukin-6 og granulocyttkolonistimulerende faktor har blitt foreslått å spille en rolle i patogenesen (6).

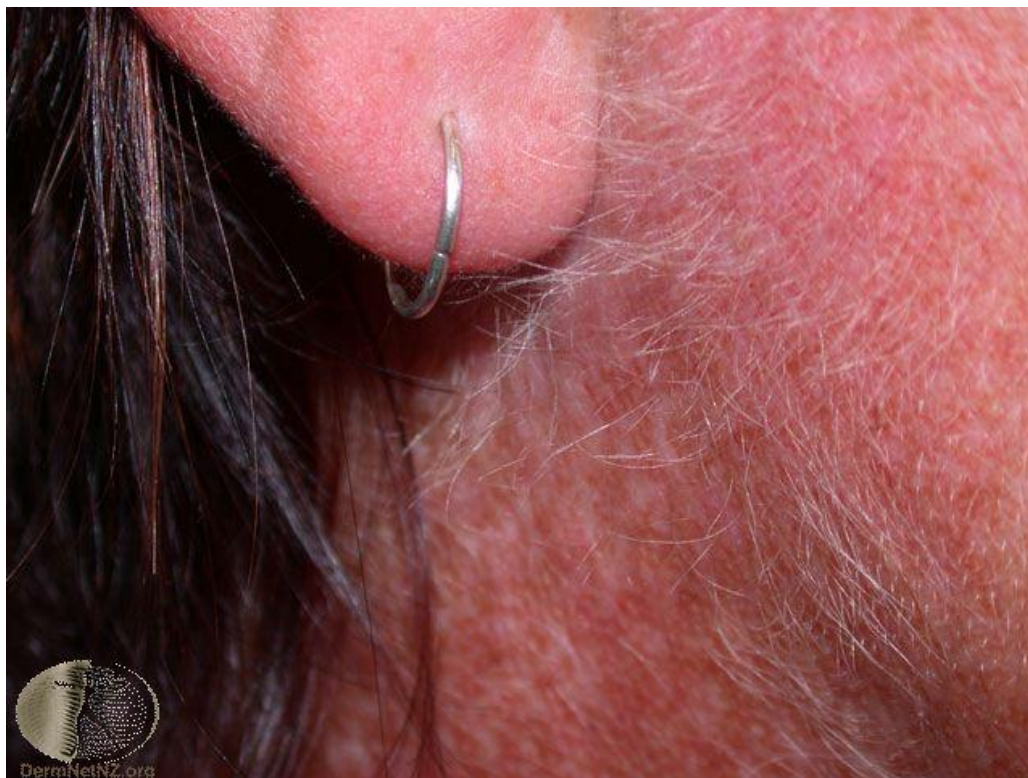
Pasientene viser god respons på systemisk steroidbehandling og utslettet vil da vanligvis forsvinne (4, 9, 11). Dersom man har en pasient hvor man mistenker Sweets syndrom, er det viktig å fastslå diagnosen og å kontrollere hematologiske parametere og kontrollere dem igjen etter en periode (10). Hvis de da er normale, trengs ingen ytterligere oppfølging (11).

- *Hypertrichosis lanuginosa acquisita*

Hypertrichosis lanuginosa acquisita er en veldig sjelden tilstand og som nesten alltid skyldes en underliggende malignitet (4). Tilstanden finnes også som en kongenital, autosomal dominant tilstand kalt kongenital hypertrichosis acquisita (10). Pasienten får et økt antall lange, tynne, ikke-pigmenterte lanugohår, særlig rundt øyenbryn,

panne, ører og nese (6, 16). Også trunkus, aksiller og ekstremiteter kan affiseres. I tillegg har også pasienten ofte glossit, papillehypertrofi på tungen og vekttap (7, 9).

Bilde 16: Hypertrichosis lanuginosa acquisita.



Flere kvinner enn menn er affisert, og alle er voksne (7). I nesten alle tilfellene skyldes tilstanden en underliggende malignitet, oftest lunge- og brystcancer, deretter uterus-, kolorektal- og blærecancer (4, 7). Man kjenner ikke årsaken til tilstanden, men vekstfaktorfrigjøring fra canceren har blitt foreslått (7, 10).

Det er viktig å skille tilstanden fra grove terminalhår som man kan se hos postmenopausale kvinner og mørkhudede (9). Metabolske og endokrine lidelser bør utelukkes, og man bør undersøke om dermatosen kan være medikamentutløst (9).

Hos pasienter med hypertrichosis lanuginosa acquisita er det viktig å utføre ytterligere utredning, deriblant gastrointestinale undersøkelser og mammografi (9). Behåringen kommer vanligvis seint i forløpet av canceren, men kan også komme føre (9). Tilstanden pleier å forsvinne når tumoren fjernes, men prognosen er likevel dårlig (10, 11). De fleste pasientene er døde innen 3 år (6, 16).

Diskusjon

Pasienter kan noen ganger utvikle uspesifikke symptomer som flushing, pruritus, asteatose og nattesvette. Som oftest er disse symptomene relatert til ikke-maligne dermatoser eller systemsykdommer, men i sjeldne tilfeller kan disse symptomene være assosiert med en intern malignitet. Hvis man får slike pasienter, bør man først utelukke de vanligste dermatosene og systemsykdommene før man starter ytterligere kreftutredning. Her bør man legge vekt på en grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Man bør spesielt spørre etter vekttap, slapphet, endring i matlyst og avføringsmønster. Det kan være en utfordring å differensiere hvilke pasienter som bør få denne kreftscreening siden noen av disse uspesifikke plagene (pruritus og asteatose) er relativt vanlige hos eldre pasienter.

Ved erythrodermi kan det være vanskelig å finne den underliggende årsaken, men også her vil en grundig anamnese være nyttig. Man bør spørre om andre sykdommer, indremedisinske så vel som dermatologiske, legemiddelbruk, sykdomsutvikling og andre ledsagende symptomer.

Paraneoplastiske dermatoser er en heterogen gruppe markørsykdommer for interne maligniteter. Det karakteriske ved dem er at de er sjeldne, noen av dem er assosiert med spesielle cancertyper og opptrer enten før, under eller etter at cancerdiagnosen er stilt. Vanligvis har dermatosen og canceren et nokså parallelt forløp. Ved reseksjon av tumoren går ofte hudlesjonene tilbake, og hvis tumoren residiverer vender ofte hudforandringene tilbake (10).

Det er likevel sjeldent at en spesiell kreftform er assosiert med en spesifikk paraneoplastisk dermatose - unntakene er glukagonom og nekrolytisk migratorisk erytem (16). Når man har mistanke om eller har diagnostisert en paraneoplastisk dermatose, bør man legge vekt på følgende forhold. Rask debut, høy alder, raskt, atypisk klinisk forløp og særs karakteristisk morfologi styrker mistanken om underliggende intern malignitet (4). Man bør ta hensyn til pasientens alder og øvrige symptomer når man planlegger ytterligere screening for en intern malignitet (10).

Man kjenner altså ikke til årsaken til disse paraneoplastiske dermatosene. Det har blitt fremlagt flere hypoteser, men det finnes få konklusjoner om mekanismene.

I mange av oversiktsartiklene er inklusjonskriteriene uklare. I tillegg er pasientmaterialet begrenset og mye av forskningsarbeidet av eldre dato.

Paraneoplastiske dermatoser er sjeldne, men de er nyttige å kjenne til fordi de kan være det første diagnostiske tegnet på en underliggende, og hittil skjult, cancer (11). Kjennskap til dermatosene kan føre til tidligere diagnostisering og behandling, og man kan overvåke residiv av canceren hvis dermatosen vender tilbake (4).

Konklusjon

Kreftpasienter kan noen ganger få hudforandringer før, under eller etter sin kreftdiagnose. Kløe, tørr hud og nattesvette er eksempler på vanlige hudsymptomer som kan gi mistanke om intern malignitet. Spesifikke paraneoplastiske dermatoser er sjeldne, men kunnskap om slike tilstander er viktig, ettersom kreftdiagnosen kan stilles tidligere og adekvat behandling iverksettes tidligere enn ellers.

Sammendrag

Bakgrunn

Kreftsykdommer krever årlig mange liv. Noen kreftpasienter kan utvikle hudforandringer som er forårsaket av en underliggende intern malignitet. Denne oppgaven tar for seg både uspesifikke symptomer og spesifikke paraneoplastiske dermatoser som kan oppstå i forbindelse med kreftsykdommer.

Metode

Oppgaven er basert på artikler funnet ved ikke-systematisk søk i PubMed og autoritative dermatologiske oppslagsverk og lærebøker.

Resultater

Uspesifikke hudsymptomer som flushing, asteatose og pruritus kan i noen sjeldne tilfeller skyldes en underliggende intern malignitet. Når man har utelukket slike dermatoser og ikke-maligne systemsykdommer som kan forårsake slike symptomer, bør man tenke på muligheten for en underliggende cancer. Her det viktig å gjøre en grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Det kan være en utfordring å vite hvilke pasienter som bør få ytterligere kreftscreening siden symptomene er så hyppig forekommende.

Paraneoplastiske dermatoser er sjelden markørsykdommer for interne maligniteter. Dermatosene kan forekomme før, under eller etter at kreftdiagnosen der stilt, og noen få av dem er assosiert med spesifikke krefttyper. Dermatosen og canceren følger ofte et parallelt forløp. Rask debut, høy alder, raskt, atypisk klinisk forløp og særs karakteristisk morfologi styrker mistanken om underliggende intern malignitet. Flere hypoteser for de paraneoplastiske dermatosene har blitt foreslått, men det finnes få konklusjoner.

Konklusjon

Uspesifikke hudsymptomer som kløe, tørr hud og nattesvette kan være assosiert med intern malignitet. Spesifikke paraneoplastiske dermatoser er sjeldne, men kunnskap om slike tilstander er viktig, ettersom kreftdiagnosen kan stilles tidligere og adekvat behandling iverksettes tidligere enn ellers.

Referanser

Referanser til artikkelen

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC red. Paraneoplastic markers and syndromes. I: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC red. Dermatology. 2. utg. Berlin: Springer; 2000:1673-1680.
2. Weismann K, Graham RM. Systemic Disease and the Skin. I: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breahnach SM red. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology. 6. utg. Oxford: Blackwell Science; 1998:2708-2721.
3. Gawkrödger DJ. Dermatology: An Illustrated Colour Text. 3. utg. Oxford: Churchill Livingstone; 2002.
4. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. J Am Acad Dermatol 2006; 54:745-62.
5. Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. Dermatol Clin 2008; 26:17-29.
6. Thomas I, Schwartz RA. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. Clin Dermatol 2005; 23:593-600.
7. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. Dermatol Clin 2008; 26:1-15.
8. Brenner S, Tamir E, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. Clin Dermatol 2001; 19:290-7.
9. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. CA Cancer J Clin 2009; 59:73-98.

-
10. Weismann K. Hudsymptomer som markører for intern lidelse. [Skin disorders as markers of internal disease. Paraneoplastic dermatoses]. Ugeskr Laeger 2000; 162:6834-9.
 11. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. Dermatol Clin 2002; 20:523-32.
 12. McLean DI. Toward a definition of cutaneous paraneoplastic syndrome. Clin Dermatol 1993; 11:11-3.
 13. Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. Clin Geriatr Med 2002; 18:1-19.
 14. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. Clin Dermatol 2005; 23:301-6.
 15. Sverdrup J, Sandvei M, Fossetøl B. Tanums store rettskrivningsordbok. 6. utg. Oslo/Gjøvik: Forlaget Tanum-Norli; 1983.
 16. Kurzrock R, Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. Am J Med 1995; 99:662-71.
 17. Weenig RH, Mehrany K. Dermal and pannicular manifestations of internal malignancy. Dermatol Clin 2008; 26:31-43.

Referanser til bilder

1. Acanthosis nigricans. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/systemic/acanthosis-nigricans.html> (20.08.2009).
2. Acanthosis Nigricans Maligna. DOIA.
<http://www.dermis.net/dermisroot/en/34688/diagnose.htm> (20.08.2009).

3. Tripe palms. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/systemic/tripe.html> (22.08.2009).
4. Sign of Leser-Trélat. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/systemic/leser-trelat.html> (22.08.2009).
5. Acrokeratosis neoplastica. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/systemic/acrokeratosis.html> (25.08.2009).
6. Acrokeratosis Paraneoplastica Bazex. DOIA.
<http://www.dermis.net/dermisroot/en/34551/diagnose.htm> (25.08.2009).
7. Acrokeratosis Paraneoplastica Bazex. DOIA.
<http://www.dermis.net/dermisroot/en/34551/diagnose.htm> (25.08.2009).
8. Dermatomyositis. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/immune/dermatomyositis.html> (27.08.2009).
9. Dermatomyositis. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/immune/dermatomyositis.html> (27.08.2009).
10. Erythema annulare centrifugum. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/reactions/annular-erythema.html> (29.08.2009).
11. Erythema annulare centrifugum. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/reactions/annular-erythema.html> (28.08.2009).
12. Necrolytic migratory erythema. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/systemic/necrolytic-erythema.html> (29.08.2009).
13. Necrolytic migratory erythema. DermNet NZ, 15.06.2009.
<http://dermnetnz.org/systemic/necrolytic-erythema.html> (29.08.2009).
14. Sweet's Syndrome. DOIA.
<http://www.dermis.net/dermisroot/en/31053/diagnose.htm> (31.08.2009).

15. Sweet's Syndrome. DOIA.

<http://www.dermis.net/dermisroot/en/31053/diagnose.htm> (31.08.2009).

16. Hypertrichosis. DermNet NZ, 15.06.2009. <http://dermnetnz.org/hair-nails-sweat/hypertrichosis.html> (31.08.2009).